EHRLICH P.

Aus dem königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Paul Ehrlich.)

Ueber spontane Mischtumoren der Maus.

Von

P. Ehrlich und **H. Apolant.**

(Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1907, No. 44.)

WELLCOME INSTITUTE LIBRARY
Coll. wellMOmec
Call No. P 5668

Sonderabdruck aus der Berliner klin. Wochenschr., 1907, No. 44.

Aus dem königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Paul Ehrlich.)

Ueber spontane Mischtumoren der Maus.

Von

P. Ehrlich und H. Apolant.

Je mehr sich die Erfahrungen über die spontan entstandenen Mäusetumoren erweitern, um so mehr bestätigt sich die von uns schon vor Jahren auf Grund eines sehr grossen Materials vertretene Ansicht, dass das Gros dieser Geschwülste von der Mamma abzuleiten ist und trotz mannigfacher Strukturdifferenzen im einzelnen eine zusammengehörige Gruppe bildet. Es handelt sich um Drüsentumoren, die alle Uebergänge von einfachen Adenomen zu den verschiedenen Formen des Carcinoms aufweisen. Besonders klar tritt die Einheitlichkeit dieser Geschwulstgruppe in dem jüngst von dem einen von uns[1]) erbrachten Nachweis hervor, dass ein durch mehr als 60 Generationen gezüchtetes typisches Carcinom im halb immunen Tier wieder die histologische Form des Adenoms annehmen kann.

Gegenüber dieser histogenetisch und strukturell einheitlichen Geschwulstklasse tritt die Gesamtheit aller sonst noch bei Mäusen beobachteten Neubildungen an Zahl ausserordentlich zurück.

Eine theoretisch wichtige Erweiterung der Kasuistik dieser Tumoren stellt die zuerst von uns in drei Fällen und später von Löb[2]), Liebmann[3]) sowie Bashford[4]) in je einem Fall gemachte

1) Apolant, Münchener med. Wochenschrift, 1907, No. 35.
2) Löb, Berliner klin. Wochenschrift, 1906.
3) Liebmann, Münchener med. Wochenschrift, 1907, No. 27.
4) Bashford, Murray u. Haaland, Berliner klin. Wochenschrift, 1907, No. 39.

Beobachtung einer Sarkomentwicklung bei Carcinomtransplantationen dar. Wir konnten in dieser Entwicklung zwei prägnante Stadien unterscheiden, nämlich 1. das eines nach dem Typus des Carcinoma sarcomatodes gebauten Mischtumors und 2. das eines Reinsarkoms, welches sich teils als Rund- und teils als Spindelzellensarkom präsentiert. Wie man sich auch immer den letzten Grund dieser Sarkomentwicklung vorstellen mag, das eine ist sicher, dass sie in den bisher publizierten Fällen nicht auf dem Vorhandensein eines Mischtumors beruht. Gegen eine derartige von Schlagenhaufer für wahrscheinlich gehaltene Erklärung sprachen in unseren Fällen neben dem Resultat einer genauen histologischen Untersuchung auch biologische Momente, über die wir seinerzeit ausführlich berichtet haben. Aber auch Löb, in dessen Fall die Möglichkeit eines primären Mischtumors wegen der schon in der ersten Impfgeneration deutlichen Sarkomentwicklung näher lag, schliesst einen solchen mit Nachdruck aus.

Es ist nun gewiss von grossem Interesse, dass diese bei der Maus bisher nur an Impftumoren beobachtete Sarkomentwicklung, und zwar sowohl das Carcinoma sarcomatodes als das Reinsarkom auch in Primärgeschwülsten, anscheinend allerdings sehr selten vorkommt. Ueber zwei derartige Beobachtungen soll im folgenden kurz berichtet werden.

I. Carcinoma sarcomatodes.

Es handelt sich in diesem Falle um eine weisse, weibliche, von Herrn Oberarzt Dr. Brieger in Breslau uns zugesandte Maus, die an der rechten Brustseite einen erbsengrossen Tumor besass, der etwas auf den Vorderfuss übergriff. Die makroskopischen Verhältnisse der nicht hämorrhagischen Neubildung boten keine Besonderheiten. Um so interessanter ist das histologische Bild, das nicht überall den gleichen Bau aufweist. An einer der Haut direkt anliegenden Partie (s. Figur 1) bemerkt man grosse, zentral zerfallene Krebsalveolen, die von breiten Bindegewebssepten eingefasst werden. Diese in ihrem Zellreichtum etwas schwankenden Gewebszüge hängen einerseits mit der Cutis zusammen, während sie andererseits ganz allmählich und ohne jede scharfe Grenze in ein immer zellreicheres, vollkommen den Typus des Spindelzellensarkoms darbietendes Gewebe übergehen. In den letzteren Partien trifft man inmitten der sehr dicht ver-

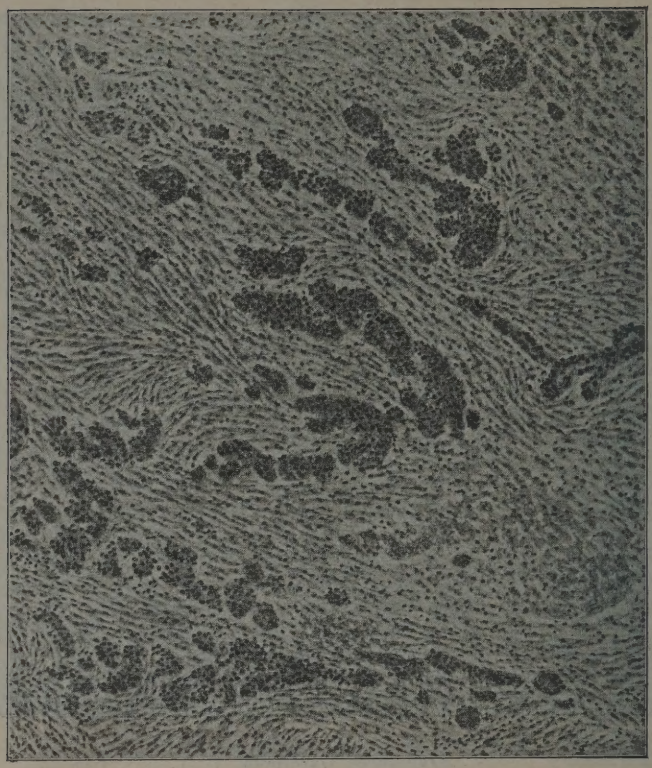
Figur 1.

Alveoläres Carcinom.

flochtenen Spindelzellensarkomzüge nur spärliche epitheliale Nester und Stränge (s. Figur 2).

So bietet dieser Fall eines Carcinóma sarcomatodes räumlich vereint verschiedene Entwicklungsstadien des Mischtumors, die wir bei den Impftumoren bisher nur zeitlich getrennt haben auftreten sehen. Denn wie wir seinerzeit schon ausführlich geschildert hatten, beginnt die Sarkomentwicklung stets damit, dass das ursprünglich spärliche Stroma an Masse und Zellreichtum ausserordentlich zunimmt und einen deutlich sarkomatösen Charakter erhält. Von der relativen Steigerung seiner Proliferationsenergie hängt es dann ab, ob sich die beiden Komponenten lange Zeit die Wage halten, oder ob die Verringerung und schliessliche Eliminierung des Carcinomanteils, zu der der Prozess stets tendiert, schon frühzeitig eintritt. Die Tatsache, dass bei einem

Figur 2.



Carcinoma sarcomatodes.

so kleinen, nur erbsengrossen Tumor Strukturdifferenzen gefunden werden, die nur mit einer Virulenzsteigerung des bindegewebigen Anteils erklärt werden können, lässt einesteils die Vermutung zu, dass die Geschwulst bei längerem Bestande einen rein sarkomatösen Charakter angenommen hätte, während es andererseits wahrscheinlich ist, dass es sich ursprünglich um ein gewöhnliches reines Mammacarcinom gehandelt hat, dessen epitheliale Zellen, entsprechend der von uns ausgesprochenen Theorie, durch irgend welche chemisch reizenden Eigenschaften in einem prädisponierten Tier die sarkomatöse Entartung des Stromas ausgelöst haben.

Bei dieser Auffassung würden wir in dem geschilderten histologischen Bilde die Mittelstadien eines Prozesses zu erblicken haben, dessen Anfang und Ende mit einem sehr hohen Grade von Wahrscheinlichkeit hypothetisch ergänzt werden darf.

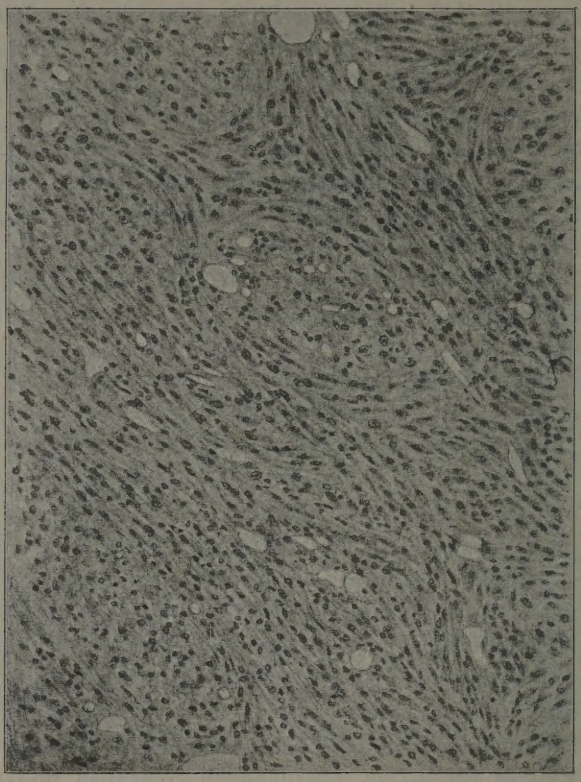
II. Spindelzellensarkom.

Auch in diesem Falle handelt es sich um eine weisse weibliche Maus, die genau an der Stelle der obersten Brustdrüse rechts einen kirschgrossen, harten Tumor aufwies. Auf der Kuppe der Neubildung, in einer zu der gesunden linken Seite des Tieres völlig symmetrischen Lage bemerkt man ein etwa 1 mm grosses, stachelförmiges Gebilde, das durchaus als Mammilla imponiert. Die Haupsmasse des Tumors wurde am 3. Mai auf 6 Mäuse verimpft. Da die Haut über der Geschwulst nicht mehr intakt war, so gelangten nur die tieferen Partien zur Verimpfung. Histologisch untersucht wurde sowohl ein Teil dieser tieferen, als auch die gesamte, mit der Haut fest verwachsene oberflächliche Partie.

Die Untersuchung ergab nun folgendes: Die Haut ist an mehreren Stellen oberflächlich usuriert. Soweit die Epidermis noch vorhanden ist, zeigt sie eine lebhafte Abschilferung des Stratum corneum. Die makroskopisch als Mammilla gedeutete Bildung erweist sich mikroskopisch als ein dicker Hornpfropf, der in einer tiefen Gewebstasche eingebettet liegt. An die sehr schlecht färbbare, grösstenteils nekrotische Epidermis grenzt eine ebenfalls stark veränderte Cutis, die einen gleichmässig gequollenen, sklerotischen Eindruck macht, so dass einzelne Faserzüge nicht mehr zu differenzieren sind. Neben den Resten pyknotischer Zellkerne bemerkt man eine offenbar auf Sekundärinfektion beruhende reichliche Durchsetzung mit Leukocyten, die sich an einigen Stellen zu oberflächlich gelegenen miliaren Abscessen verdichtet. Ausserdem ist die Cutis von zahlreichen hämorrhagischen Herden durchsetzt, die teilweise bis an die Epidermis heranreichen. Statt eines eigentlichen Fettgewebes, das sonst an dieser Stelle bei der Maus gut ausgebildet ist, sieht man lediglich einige wenige, wie mit dem Eisen aus der Cutis herausgeschlagene Löcher. Diese ganze nekrotische Partie geht nun allmählich in ein etwas besser färbbares Gewebe über, in welchem sowohl Faserzüge als Zellen erkennbar sind, und das den Eindruck eines zellreichen Fibroms macht. Nach der Tiefe zu wird der Zellreichtum immer grösser, so dass die Geschwulst schliesslich den Charakter eines typischen Spindelzellensarkoms annimmt, dessen Züge eine starke Durchflechtung aufweisen (s. Figur 3).

Von besonderem Interesse ist der Umstand, dass an einer einzigen Stelle, und zwar am Rande des Schnittes in geringem

Figur 3.



Spindelzellensarkom.

Umfange auch Reste einer epithelialen Wucherung erkennbar sind, die kaum auf etwas anderes als auf die Brustdrüse bezogen werden können. Die deutlichen Acini entsprechen zwar nicht den normalen Mammaalveolen der Maus, wohl aber adenomatös gewucherten. Es entzieht sich natürlich der Beurteilung, wie weit sich dieser epitheliale Geschwulstanteil auch auf das überimpfte Stück erstreckt hat. Aus der Tatsache, dass die untersuchten Tumoren der ersten Impfreihe, über die hinaus die Züchtung leider nicht gelang, einen rein fibrosarkomatösen Bau aufweisen, lassen sich keine bindenden Schlüsse ziehen, da spontane Adenome bekanntlich fast nie verimpfbar sind. Es liegt vielmehr nahe anzunehmen, dass die nur am Schnittrande auf-

tretenden epithelialen Wucherungen auch die angrenzende Partie des überimpften Stückes durchsetzt haben.

Ganz exakt lässt sich der Beweis eines Mammatumors in diesem Falle nicht erbringen. Wenn man jedoch unter Berücksichtigung des makroskopischen Sitzes bedenkt, dass der in einer tiefen Gewebsnische liegende Hornpfropf offenbar dem verstopften Ausführungsgange entspricht, dass ferner der Panniculus adiposus, in dessen Maschen die spärlichen Mammaacini der nicht laktierenden Maus zerstreut liegen, völlig zugrunde gegangen ist, und dass endlich gewucherte Acini angetroffen werden, für die eine andere Herleitung als aus der Mamma nicht erfindlich ist, erscheint die Annahme berechtigt, dass es sich auch hier um einen Mammatumor handelt, und zwar um eine Mischgeschwulst, deren sarkomatöse Komponente vorwiegend zur Entwicklung gelangt ist und den epithelialen Anteil überwuchert hat.

Ein Ueberblick über die bisher bekannt gewordenen Fälle von Sarkomentwicklung bei Mäusecarcinomen mit Einschluss der vorstehenden kasuistischen Mitteilungen zeigt in überaus interessanter Weise, wie bei der allen zugrunde liegenden gemeinsamen Tendenz doch fast jeder Fall sein ausgesprochen individuelles Gepräge darbietet. So sahen wir einmal das Sarkom erst nach $2^1/_2$ jähriger, durch 67 Generationen fortgesetzter Züchtung des Carcinoms auftreten, dann aber überaus schnell in 2 Generationen den Krebsanteil vollständig überwuchern. In einem anderen Falle entwickelte sich das Sarkom wesentlich früher, gewann aber erst nach mehr als 20 Generationen, innerhalb deren stets das gleiche Bild des Carcinoma sarcomatodes zur Beobachtung kam, sein definitives Uebergewicht über das Carcinom. Liebmann beobachtete den Beginn der Sarkomentwicklung in der 5., Bashford, Murray und Haaland in der 8. Impfgeneration. In dem Falle Löb's wiederum ist sowohl das frühe Auftreten in der ersten Impfgeneration, wie die rapide Ausbildung des Reinsarkoms in der folgenden Generation bemerkenswert. Dass nun der gleiche Prozess schon in der Primärgeschwulst vor sich gehen kann, scheint uns eine nicht unwichtige Ergänzung der bisherigen Beobachtungen zu sein.

Die zeitlichen Differenzen, in denen sich die Sarkomentwicklung abspielen kann, sind eine Funktion des Vitalitätsverhältnisses des Tumorkomponenten, das offenkundig in weiten

Grenzen schwanken kann. Dieses Verhältnis wird einerseits von der Vitalität der Geschwulstzellen und andererseits von den Resistenzverhältnissen des Tieres bestimmt. Und gerade dieses letztere Moment dürfte für das Verständnis der Sarkomentwicklung in der Primärgeschwulst von entscheidender Bedeutung sein.

Auf jeden Fall geht aus diesen Beobachtungen hervor, dass die chemisch reizbare Beschaffenheit, die wir als auslösende Ursache der Sarkomentwicklung ansehen, nicht nur, wie aus den bisherigen Transplantationsversuchen geschlossen werden könnte, unter artifiziell erzeugten Bedingungen, sondern auch spontan bei einem Primärtumor auftreten kann. Es ist daher wünschenswert, in Zukunft auf derartige Umwandlungsprozesse in den Primärtumoren ein besonderes Augenmerk zu richten, zumal analoge Fälle auch schon beim Menschen gesehen worden sind, wie die bekannte Beobachtung Schmorl's[1]) beweist.

---

1) s. Apolant, Die epithelialen Geschwülste der Maus. Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M., 1906, Heft 1.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.